ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Année 1948 N° 58

LE D.D.T.

SA TOXICITÉ

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement en Novembre 1948
devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

BOURGEOIS PIERRE-GEORGES-GABRIEL
Né le 17 Mai 1924 à POLIGNY (Jura)

JURY
- *Président :* M. ROQUES, Professeur à la Faculté de Médecine
- *Assesseurs :* MM. DARRASPEN et BRIZARD, Professeurs à l'Ecole Vétérinaire.

AVIGNON
IMPRIMERIE RULLIÈRE FRÈRES

1948

LE D. D. T.

SA TOXICITÉ

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548928_0035

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Année 1948 N° 58

LE D.D.T.

SA TOXICITÉ

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement en Novembre 1948
devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

BOURGEOIS PIERRE-GEORGES-GABRIEL
Né le 17 Mai 1924 à POLIGNY (Jura)

JURY
- *Président :* M. ROQUES, Professeur à la Faculté de Médecine
- *Assesseurs :* MM. DARRASPEN et BRIZARD, Professeurs à l'Ecole Vétérinaire.

AVIGNON
IMPRIMERIE RULLIÈRE FRÈRES
—
1948

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Personnel Enseignant

Directeurs honoraires..... MM. CUILLE, MARTIN

Professeur honoraire..... LECLAINCHE

Directeur..... PONS

Professeurs

Chimie et Pharmacie..... N....
Anatomie..... FLORENTIN
Physiologie..... N....
Anatomie Pathologique. - Inspection des viandes..... LOMBARD
Parasitologie..... BRIZARD
Médecine..... DARRASPEN
Chirurgie..... LASSERRE
Pathologie du Bétail..... BERTHELON
Maladies Microbiennes..... N....
Zootechnie..... PONS

Agrégés

Chimie et Pharmacie..... GODFRAIN
Anatomie..... BENOIT
Médecine..... FLORIO
Chirurgie..... PUGET
Zootechnie..... LADRAT

Chefs de Travaux

Pathologie du Bétail..... TOURNUT

Cours Complémentaire

Pisciculture et maladies des poissons..... SECONDAT

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MERE

A MON PERE

A MON ONCLE
Gabriel BOURGEOIS
Inspecteur Vétérinaire des Abattoirs de Dijon

A MES GRANDS-PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur ROQUES

de la Faculté de Médecine de Toulouse
Officier de la Légion d'Honneur

Pour le très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse.

A Monsieur le Professeur DARRASPEN

de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui dirigea patiemment nos premiers pas dans l'étude de la médecine et nous donna le goût de la clinique.

A Monsieur le Professeur BRIZARD

de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse

Qui nous conseilla dans le choix de notre sujet de thèse et nous guida avec tant de bienveillance.

A MES MAITRES

de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse

Humble témoignage de mes sentiments de vive reconnaissance.

INTRODUCTION

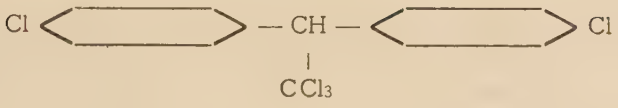
Par abréviation, on désigne, couramment, par les trois lettres D.D.T., un insecticide organique de synthèse, le dichloro-diphényl-trichlorométhylméthane. Bien que ce soit nos alliés lors de cette dernière guerre, qui l'aient fait connaître en France, ils n'en sont ni les inventeurs, ni les premiers utilisateurs. Le D.D.T. a été décrit, pour la première fois en 1873, par un étudiant autrichien, Othmar ZEIDLER. Ses propriétés insecticides furent découvertes par J.R. GEIGY, de Bâle qui en 1936-37, démontra sa toxicité vis-à-vis des punaises et qui par la suite l'utilisa pour la lutte contre le doryphore. En 1942, il publia ses expériences. A cette époque, les Alliés et surtout les Anglais étaient sérieusement handicapés par la perte au profit des Japonais de territoires fournissant une part importante de la production mondiale en insecticides naturels, derris et pyrèthre, et la demande croissante résultant du front de l'Extrême Orient. Aussi la recherche sur les insecticides synthétiques fut-elle poussée avec activité et le D.D.T. retint-il immédiatement l'attention. Par conséquent, il ne faut pas être surpris que les plus grands efforts aux Etats-Unis et dans l'Empire Britannique aient été consacrés à la lutte contre les agents vecteurs et inoculateurs de maladies comme la malaria, le typhus, la dyssenterie. Il fallut aussi montrer que le D.D.T. était efficace en agriculture et en horticulture.

Dans ce modeste travail, nous nous sommes consacré à l'étude de la toxicité du D.D.T. vis-à-vis des arthropodes et des vertébrés, laissant volontairement de côté la toxicité vis-à-vis des insectes parasites des végétaux et vis-à-vis des végétaux eux-mêmes. La toxicité vis-à-vis des arthropodes est bien connue puisqu'elle est représentée par le pouvoir insecticide de ce produit. Aussi avons-nous porté tous

nos soins sur l'étude de la toxicité vis-à-vis des vertébrés et surtout des mammifères, car de nombreux auteurs ont jeté un cri d'alarme. Il ne faut pas, comme le disent les Américains, que le D.D.T. devienne l'agent d'un « nouveau délirium tremens ». Si le D.D.T. est un insecticide remarquable, encore faut-il bien le connaître pour l'utiliser en toute quiétude.

I. — Préparation du D.D.T.

Le D.D.T. a pour formule



ou (Cl C6 H4) CH CCl3 et sa dénomination exacte est 1 - 1 bis (4 chlorophényl) 2 - 2 - 2 Trichloroéthane.

Pour la première fois Zeidler le synthétisa en faisant agir le chloral sur l'acide sulfurique concentrée, réaction qui est aujourd'hui la base de sa fabrication.

On traite un mélange de 2 molécules de chlorobenzène et 1 molécule de chloral avec un excès d'acide sulfurique concentrée en remuant énergiquement. On continue à remuer jusqu'à ce que le mélange, dont la température s'est d'abord élevée jusqu'à 60° environ, ait de nouveau atteint la température ambiante et contienne des particules solides. On verse le tout dans une grande quantité d'eau pour séparer le produit de condensation, on le lave bien et après cristallisation dans l'alcool, on l'obtient sous forme de petits cristaux blancs ayant une légère odeur fruitée.

Il existe actuellement aux Etats-Unis un procédé (méthode de Brothman) qui permet d'obtenir une production continue de D.D.T.

II. – Propriétés physiques et chimiques

A. — *D.D.T. pur*

Le D.D.T. à l'état pur se présente sous forme de cristaux incolores dans le système orthorombique. Il a une odeur faible et agréable. Son poids moléculaire est de 357,7, ses points de fusion et d'ébullition sont respectivement de 108°C et 185°C. Distillé à la pression atmosphérique il laisse une molécule de chlorure d'hydrogène pour donner le corps

$$(Cl\ C_6\ H_4\ C = CCl_2)$$

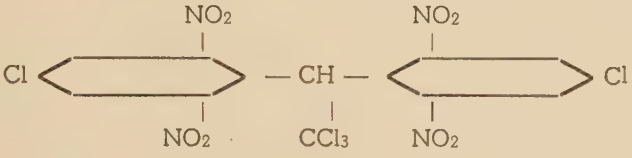
Il peut être distillé sans décomposition sous pression réduite et aussi sous vapeur surchauffée.

Le D.D.T., est pratiquement insoluble dans l'eau, un peu moins de 0,2 parties par million, insoluble dans les acides et les bases minérales, mais soluble en proportions variables dans les alcools, les composés chlorés et fluorés, les huiles végétales, animales et minérales, dans les dérivés aromatiques et terpéniques. Il est beaucoup plus soluble dans les hydrocarbures benzéniques et les hydrocarbures non saturés que dans la paraffine et les hydrocarbures saturés.

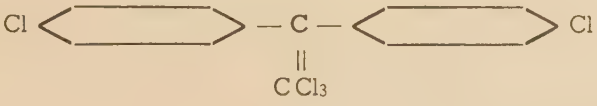
Il y a de grandes différences entre les valeurs notées par les différents expérimentateurs. Elles sont dues non seulement aux variations des solvants, mais aussi aux différents degrés de pureté du D.D.T.

Le D.D.T. est une substance très stable et, dans la plupart des cas, inerte. Il n'est pas altéré par l'eau bouillante et les solutions

aqueuses contenant un acide ou du permenganate. Il n'est pas attaqué par les solutions acides et les alcalis et, même l'acide sulfurique pur n'agit sur lui que très lentement à 100°C. L'action combinée des acides sulfurique et nitrique donne un dérivé tétra nitré ainsi formé



L'autre réaction que subit le D.D.T. avec une certaine facilité est la perte d'une molécule de chlorure d'hydrogène laissant le dérivé



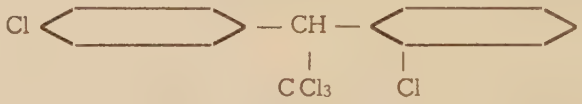
Cette réaction se produit à la pression ordinaire lors de la distillation du D.D.T., mais peut être plus rapidement accomplie par l'action d'une solution alcoolique de potasse. Un nouveau départ de chlorure d'hydrogène peut être obtenu même avec la potasse fondue, mais le déhydrochlorure peut être oxydé en 4 - 4' dichlorobenzophénone

Dans les conditions biologiques, le groupement CCl_3 peut être remplacé par l'acide 4 - 4' dichloro-diphényl-acétique de l'urine des animaux auxquels le D.D.T. a été administré.

En conformité avec son inertie et sa stabilité chimique le D.D.T. est sans action sur les emballages et sur les métaux en général, bien que les impuretés normalement contenues dans le D.D.T. puissent produire des effets délétères. Les solutions de D.D.T. n'attaquent pas les métaux, le solvant seul est corrosif.

B. — *D.D.T. brut*

Le D.D.T. brut est exposé à contenir de petites quantités de substances utilisées pour sa fabrication comme le monochlorobenzène et l'acide sulfurique. Ils peuvent être facilement enlevés après lavage et filtration. Certaines fabrications de D.D.T. contiennent de petites quantités de chloral. Outre ces corps, beaucoup d'autres sont encore présents, le plus important est un isomère du D.D.T. « iso D.D.T. » se rencontrant normalement dans la proportion de 10 à 20 %.



Les Américains ont isolé 14 composés à partir du D.D.T. brut renfermant le D.D.T. et l'iso D.D.T. dont :

1 - 1 bis (p. chlorophényl) 2 - 2 dichloroéthane 0,2 4 %

1 - 0 chlorophényl 1 p. - chlorophényl
1 - 1 dichloroéthane Traces

2 - 2 - 2 trichloro 1 p.-chlorophényl éthanol 0,2 %

Bis (p.-chlorophényl) sulphone Traces à 0.6 %

Ces 14 corps entrent pour 80 à 93,5 % dans le total. Normalement, le D.D.T. et l'« iso D.D.T. » n'entrent que pour 85-90 % du produit après l'élimination des impuretés (acide sulfurique, chlorobenzène, etc....). Le D.D T. pur y entre pour 65 à 80 %. Les expérimentateurs ont montré que le chlorobenzène est l'impureté vraisemblablement cause du croûtellement du D.D.T. commercial. Le mélange du D.D.T. et de l'iso D.D.T. s'effectue à 59°C.

III. — Mode d'action du D.D.T.

Le D.D.T. est un poison des nerfs. En touchant la patte antérieure droite d'une mouche avec ce poison, la crispation qui s'ensuit s'étend à toutes les pattes. Cette crispation est si forte qu'elle entraine parfois l'autotomie de la patte chez les insectes qui d'ordinaire, ne possèdent pas cette faculté.

L'ésérine potentialiserait l'action du D.D.T. ; aussi a-t-on supposé que ce corps agissait comme l'ésérine. Celle-ci détermine des intoxications nerveuses en provoquant l'accumulation d'acétylcholine par inhibition de la cholinestérase. Il est douteux que cette façon de voir soit exacte car le D.D.T. ne possède pas d'action inhibitrice vis-à-vis de la cholinestérase du sérum de cheval in vitro. Il est évident que la cholinestérase du sérum est différente de celle des nerfs et rien ne prouve que la cholinestérase des vertébrés soit la même que celle des invertébrés.

Le D.D.T. est toxique à l'égard des insectes par ingestion et par contact. Cette dernière propriété, qui a été plus particulièrement étudiée, se manifeste à des doses infinitésimales. Une experience particulièrement suggestive précise la valeur insecticide du D.D.T. : Si l'on pulvérise sur une lame de verre, carrée de 1 cm de côté, une solution de D.D.T. dans l'éther de pétrole renfermant 10-5 de principe actif, on obtient une couche monomoléculaire d'insecticide superficiel qui intoxique toute mouche qui vient s'y poser et celà pendant environ 3 mois si la lame de verre est maintenue à l'abri des poussières atmosphériques.

L'intoxication des insectes par le D.D.T. se manifeste constamment par les mêmes symptômes qui rappellent ceux de l'empoisonnement strychnique des mammifères. Après une période de latence, variable suivant les groupes d'insectes, on observe une phase d'excitation qui se traduit par une exacerbation progressive de la motricité ; puis, les sujets intoxiqués présentent une incoordination de plus en plus accusée des mouvements involontaires qui modifie totale-

ment leur comportement vis-à-vis des sollicitations extérieures. Les insectes paralysés sont soumis à un trémor ininterrompu pendant toute leur agonie et jusqu'à leur mort qui survient plus ou moins rapidement suivant l'espèce atteinte et l'intensité de l'intoxication. L'action du D.D.T. est irréversible. Tout insecte touché est voué à la mort certaine même si celle-ci est parfois longtemps différée.

Cependant, le D.D.T. tue beaucoup moins rapidement que les pyréthrines et les roténones, mais toutefois, il interdit assez précocement aux insectes de s'alimenter, c'est-à-dire pour certains, comme les poux et les moustiques, de piquer et d'inoculer des germes infectieux. Le D.D.T., qui n'est pas insectifuge, agit d'autant mieux que le revêtement chitineux des insectes lui est intimement soumis. Par contre, la durée du contact semble ne jouer qu'un rôle secondaire, passé un certain temps d'action, la rapidité de l'effet insecticide ne varie plus. Cette particularité est assez nette dans le cas des poux. Après six heures, la toxicité atteint son maximum et ne peut être augmentée même après un contact de 24 heures.

Ainsi l'action du D.D.T. sur les insectes peut se caractériser par les propriétés essentielles suivantes :

1° Dose léthale infinitésimale ;
2° Intoxication irréversible ;
3° Mort différée ;
4° Persistance de la toxicité ;
5° Absence d'action répulsive.

En résumé, le D D.T., sans être insectifuge, est un excellent insecticide de contact à effets lents et persistants.

Les symptômes de l'intoxication des insectes sont les manifestations visibles de phénomènes plus discrets qui se passent dans l'intimité des tissus et des organes des sujets intoxiqués. Leur nature et leur succession sont encore obscures. Cependant, un certain nombre de faits permettent d'émettre des hypothèses sur le mécanisme de l'action de contact du D.D.T. sur les insectes.

Pour Lauger, sa toxicité pour les insectes et sa relative innocuité pour les mammifères seraient intimement liées à sa liposolubilité très accusée. Cette propriété aurait pour support le groupement CCl_3 qui correspond au noyau du chloroforme tandis que le reste de la molécule formerait la partie toxique. Les différences d'action sur les divers groupes d'insectes pourraient alors s'expli-

quer par des modifications de la constitution chimique de la chitine et par conséquent par des différences d'absorption.

Pour R. Domenjoz, les effets toxiques des insecticides de contact et notamment du D.D.T. peuvent s'expliquer par l'excitation des terminaisons périphériques sans qu'il soit besoin d'évoquer la diffusion au niveau des voies nerveuses.

Martin et Wain ont été amenés à penser que la toxicité du D.D.T. était imputable à une molécule d'acide chlorhydrique libérable et au groupement $CHCl_3$.

A la vérité, aucune des explications proposées n'est satisfaisante. Les seuls faits tangibles que l'on peut constamment observer sont les localisations du D.D.T. sur le système nerveux mis en évidence par Mensen et ses collaborateurs en utilisant l'homologue bromé radio-actif du D.D.T. qu'il recherchait ensuite dans les diverses parties du corps de l'insecte. Malgré l'importance des manifestations nerveuses observées dans l'intoxication par le D.D.T. les lésions sont très discrètes et se traduisent par une « légère dissolution » des fibres nerveuses, une dégénérescence des noyaux cérébraux et des ganglions thoraciques.

IV. — Absorption et Elimination du D.D.T.

La vitesse d'absorption du D.D.T. à travers la peau ou la muqueuse intestinale, dépend surtout des lipides présents. Le D.D.T. s'accumule dans l'organisme et se répartit irrégulièrement dans tous les tissus : les plus fortes concentrations s'observent dans la bile et dans les graisses. Cette accumulation est proportionnellement plus intense avec les petites doses. Les chats y sont spécialement sensibles. L'accumulation du D.D.T. dans les graisses augmente avec le taux ingéré. L'insecticide disparaît progressivement après cessation de l'administration.

Le D.D.T. s'élimine de l'organisme en partie par la bile, le lait, les fécès et l'urine.

— L'élimination urinaire est très lente. Dans l'intoxication aiguë, elle demande 10 et même 15 jours. Une partie du D.D.T. est expulsée surtout sous forme d'acide di-parachlorophényl-acétique que l'on trouve également dans les tissus.

— Dans les fécès, la quantité éliminée varie de 5 à 50 % suivant les cas et représente d'une part le D.D.T. excrété par la bile, d'autre part le résidu non absorbé par la muqueuse intestinale.

— Mais c'est surtout l'élimination par le lait qui offre le plus d'intérêt, car le D.D.T., grâce à son affinité pour les graisses, peut se retrouver plus concentré dans la crème, puis dans le beurre. De nombreux auteurs américains et britanniques, qui ont compris toute l'importance de cette question, pour l'élevage des animaux et la santé humaine, ont effectué de très nombreuses recherches pour essayer de préciser les conséquences de l'emploi du D.D.T. sur la valeur des laits des femelles domestiques traitées par le nouvel

insecticide. Woodard, Ofner et Montgomery ont pu déceler dans du lait de chienne qui recevait 80 mg de D.D.T. par jour et par kilog, 0,04 à 0,06 mg par gramme de lait. Avec une autre chienne qui ne reçut qu'une dose de 50 mg par kilog, ils ont trouvé 20 heures après l'administration, 0,05 mg de D.D.T. par gramme de lait.

V. — Formes d'emploi du D.D.T.

Le D.D.T. peut être utilisé sous les différentes formes suivantes :

a) En solution dans un solvant organique ;
b) En émulsion ;
c) En poudre ;
d) En suspension ;
e) Sous forme d'aérosol ;
f) Mélangé aux peintures et badigeons.

Pour utiliser le D.D.T. sous une forme définie il faut tenir compte d'un certain nombre de facteurs. Il faut considérer si le D.D.T. doit atteindre l'insecte en vol, la larve ou l'imago, si de hautes concentrations sont nécessaires comme pour le traitement d'un verger ou pour celui de la malaria ; si la toxicité du solvant est importante pour l'opérateur ou le corps traité. Un bref résumé des principales formes d'emploi avec leurs plus importantes applications est donné ci-dessous.

En solution

Jusqu'à présent on employait une solution à 5 % dans le kérosène. D'autres dérivés du pétrole : l'essence, le gazoil ont été utilisés mélangés ou pour remplacer le kérosène. Le kérosène présente certains désavantages : il est quelquefois irritant pour l'opérateur et, sauf avec de très petites doses, il a une action délétère sur les plantes. En vaporisation la solution pénètre à travers les feuilles, dans les habitations elle laisse un dépôt sur les murs, le sol, dépôt qui est toxique pour les moustiques et les mouches durant une

période variant de quelques jours à plusieurs mois suivant les conditions d'emploi et de dosage. Quand des gouttes tombent sur l'eau, lieu de ponte des moustiques, elles tuent les larves.

Les hydrocarbures aromatiques, le benzène, le toluène, ont été aussi utilisés, mais le solvant parfait reste encore à trouver.

Le D.D.T. dans un solvant organique NE doit pas être utilisé en horticulture à cause de l'action du solvant sur les plantes à moins qu'il ne soit employé sous la forme de très petites gouttes. Il NE doit pas être utilisé là où la pulvérisation risque de tomber sur la nourriture de l'homme ou des animaux.

En émulsion

L'avantage est que le D.D.T. peut être livré sous la forme d'émulsions concentrées qui ne demandent qu'à être diluées dans de l'eau avant l'emploi. Les émulsions sont constituées de façon à être aussi stables que possible et peuvent être diluées dans n'importe quelle quantité d'eau. Les types originaux consistent en une solution de D.D.T. dans un solvant organique émulsionné dans l'eau.

Poudres

Le D.D.T. a été employé de façon extensive en l'incorporant dans des poudres inertes finement divisées. Le kaolin, le talc, la pyrophyllite (silicate d'alumine hydraté), la silice, la craie, les barytes ont été largement employés, même de la fine poussière de route et de la farine impropre à la consommation. En Grande-Bretagne, la teneur du D.D.T. est généralement de 5 % et en Amérique de 10 %. Ces poudres sont utilisées surtout contre les ectoparasites (poux, puces) de l'homme et des animaux.

Suspensions

Les suspensions aqueuses stables sont constituées par du D. D.T. technique mélangé aux excipients pulvérulents légèrement hydrophiles ; l'ensemble est maintenu en milieu aqueux par un

agent dispersant. Ces dernières préparations servent pour les bains insecticides contre les insectes des étables, abattoirs, etc., et pour détruire les parasites des végétaux, en pulvérisations.

Aérosols

Les aérosols ont été obtenus par atomisation de solutions. Le D.D.T. est dissous dans un mélange de solvant non volatil et de solvant à point d'ébullition très bas. Il s'échappe dans l'atmosphère sous la pression du solvant à point d'ébullition très bas. Ce dernier s'évapore instantanément laissant un très fin brouillard de D.D.T. dans le solvant non volatil. Dans les premiers essais de fréon (dichloro-difluoro-méthane) était employé et garde encore la préférence.

Mélange type :

D.D.T. :	3 %
Extraits de pyrèthre à 20 % :	2 %
Huile :	5 %
Kérosène :	5 %
Cyclohéxane :	5 %
Fréon :	80 %

Les aérosols ont été employés pour détruire les insectes adultes, moustiques en particulier, mouches dans les maisons ou abris.

Mélangé aux peintures et badigeons

Des expériences ont montré que l'incorporation de 0,5 % de D.D.T. dans de la peinture à l'eau additionnée d'huile donne une couche toxique pour les insectes sensibles. Le D.D.T. est également efficace dans les peintures émaillées et dans les vernis. Sous cette forme, le D.D.T. offre naturellement moins d'action par contact qu'un dépôt récent de pulvérisation D.D.T.-kérosène.

De bons résultats ont été signalés avec du badigeon contenant du D.D.T. Il doit être à base de craie plutôt que de chaux, car la chaux transforme lentement le D.D.T. en déhydrochloride.

VI. — Toxicité pour les arthropodes

Généralités

Le D.D.T. semble être toxique pour presque tous les arthropodes, bien que les insectes apparaissent être plus susceptibles que d'autres groupes, les Arachnidés par exemple. Des difficultés expérimentales, surtout avec de petits insectes, n'ont pas permis de déterminer les doses minima léthales, seules des estimations diverses ont été faites. Ainsi, la dose minimum léthale pour les mouches a été estimée de 10-11 à 10-12 grammes et pour la femelle Aëdes Aegypti à 2,4 × 10-11 grammes. De telles doses léthales cependant, ne constituent pas un facteur déterminant des quantités nécessaires en pratique. Busvine en étalant plusieurs couches de D.D.T. à la surface d'un papier filtre a montré que les concentrations suivantes sont nécessaires pour :

Rhodnius :	10 mgrs/cm2
Cimex :	10 mgrs/cm2
Aëdes Aegypti :	0.001 mgrs/cm2

Il y a ainsi une variation de 10.000 parmi ces espèces. Il est intéressant de noter qu'il en est de même pour les crustacés ; par ailleurs, les crabes et les homards semblent être relativement plus susceptibles que les vertébrés aquatiques.

Néanmoins, le D.D.T. n'est un « bienfaiteur » qu'à moitié car il détruit des insectes utiles tels que les abeilles.

La recherche de la toxicité du D.D.T. a surtout été dirigée vers les moustiques, les mouches et les poux du corps, transmetteurs de maladies infectieuses, et, à un degré moindre, vers les punaises de lit et autres insectes.

Action sur les moustiques

A) *Adultes*

Le D.D.T. s'est montré une arme efficace contre les moustiques sur les champs de bataille du Pacifique où les épidémies n'ont pu éclore et se propager faute de vecteurs animés.

Pour atteindre directement ces insectes il est nécessaire d'employer des aérosols ou de finsbrouillards. On emploie habituellement des pulvérisations à raison de 500 grammes de D.D.T. par hectare (ce qui équivaut environ à 2 l. 1/4 de solution à 5 % de kérosène). Il est souvent difficile de disperser de si petites quantités et la dilution à 1 % ou même 0,5 % de la solution d'insecticide a été recommandée. Les observations varient suivant les conditions météréologiques, le terrain ; des réductions très nettes de l'infestation ont été fréquemment observées pendant quelques semaines. Dans les régions très boisées, il est souvent préférable d'augmenter cette dose jusqu'à 5 fois. Cette méthode a l'avantage d'atteindre les lieux de ponte aussi bien que les autres endroits, mais l'effet résiduel sur l'eau est variable, souvent court, et en conséquence la réinfestation à partir des surfaces non pulvérisées n'est pas empêchée.

La meilleure méthode d'application est de vaporiser du D.D.T. sur les murs et les plafonds des pièces, des granges, des étables... Les dosages varient entre 5 et 1.000 mgrs par 0,1 m2. Des expériences ont montré que l'application de 500 mgrs/m2 sur des murs recouverts de plâtre à des intervalles de 8 semaines ont donné des résultats satisfaisants sur Anophéles maculipennis. Graham et Lindquist vaporisaient les habitations avec 500 mgrs et 2000 mgrs/m2 au début de la saison des moustiques et trouvaient qu'à la fin de la saison (3 mois 1/2 à 4 mois 1/2) il y avait jusqu'à 91 et 99 % de réduction dans la population d'Anophéles quadrimaculatus.

Les pulvérisations dans la nature, certes efficaces, ne peuvent être généralisées en temps de paix, sans exposer à la destruction de nombreux être vivants terrestres et aquatiques. Ainsi, selon les services des Eaux et Forêts des U.S.A. du D.D.T. répandu sur un terrain expérimental de 12 hectares a détruit les insectes nuisibles mais il a éliminé 65 % des 5 espèces les plus communes d'oiseaux.

B) *Larves*

Les vaporisations effectuées par avion, à raison de 100 à 200 grammes de D.D.T. par hectare ont été remplies de succès pour

traiter de grandes étendues d'eau. D'après les conditions expérimentales, la destruction a été achevée en quelques semaines. Pratiquement une solution de D.D.T. à 5 % dans une huile légère pulvérisée sous forme de brouillard très fin, à la surface de l'eau, est efficace à la dose d'environ 10 litres à l'hectare. Mais il y a de grands risques avec les émulsions de tuer les poissons et les insectes utiles qui vivent aux dépens des larves de moustiques. Buxton a détruit complètement des larves d'Anophéles funestus en 4 jours avec la petite quantité de 40 grammes par hectare.

Mouche domestique

La mouche est généralement atteinte en même temps que le moustique. Les résultats de nombreuses expériences ont été rapportés par Lindquist, Parkin et Green. Le D.D.T. est toxique pour les adultes, mais pas pour les œufs et les pupes. Pour une action directe, le D.D.T. est habituellement employé sous forme d'aérosol ou de fine vaporisation en association avec le pyrèthre. Pour les vaporisations, les dosages recommandés pour les moustiques sont suffisants. La protection contre les mouches peut être obtenue en badigeonnant l'intérieur des carreaux des fenêtres avec une solution de 5 % de D.D.T. dans du kérosène mais en ayant soin d'éviter le contact avec la peau.

Autres muscidés

Il est évident que beaucoup de muscidés adultes sont sensibles au D.D.T. Il a été utilisé avec un plein succès contre les mouches du bétail : Stomoxes et Siphora irritans. Wells rapporte que pour Siphora irritans il faut employer un aérosol à 5 % de D.D.T. ou une application directe de 1 litre à 1 l. 1/2 d'une solution à 0,2 % de D.D.T. sur les animaux.

Poux de la tête et du corps

Le rôle joué par le D.D.T. dans l'arrêt de l'épidémie de typhus à Naples en 1944 est maintenant bien connu. Pour l'homme, en vêtements d'hiver 50 grammes de poudre D.D.T. à 10 % restent actifs pendant 2 ou 3 semaines à condition de ne pas laver le

linge. L'imprégnation des vêtements est également une bonne méthode pour la destruction des poux.

Une émulsion diluée contenant 2 % de D.D.T. a été considérée comme un bon insecticide pour les poux de la tête. A présent l'efficacité du traitement n'est plus mise en doute.

Punaises de lit

Le D.D.T. est très efficace contre les punaises de lit. Madden, Lindquist et Knipling ont rapporté d'excellents résultats avec le D.D.T. appliqué à la fois en solution et en poudres sur les lits et la literie ; 200 à 300 mgrs/m2 donnent une surface toxique pendant 10 semaines. La période de toxicité varie avec la surface traitée et les poudres sont plus efficaces que les résidus de vaporisations.

Les puces

Un travail systématique a été entrepris sur les puces, mais le D.D.T. leur est indubitablement toxique et le traitement contre les poux est aussi effectif contre les puces.

Autres parasites

Le D.D.T. est toxique pour de nombreuses espèces de fourmis, mais les concentrations sont dans tous les cas très élevées. Ainsi une solution à 5 % dans le kérosène et une vaporisation équivalente à 200 mgrs/m2 est nécessaire pour obtenir un certain résultat chez le Monomorium pharaonis.

Les termites ne sont tués que s'ils sont touchés directement par les vaporisations, mais ils ont la grande faculté d'éviter le D.D.T.

Les Orthoptères et notamment les blattes sont plus résistantes. Il est nécessaire d'employer une poudre renfermant au moins 7 à 10 % de D.D.T. et malgré cela, la mortalité n'apparaît qu'au bout de 48 heures. Des insectes aussi nuisibles que les criquets, qui dévastent des régions entières lorsqu'ils s'abattent sur elles par milliers, paraissent pouvoir être détruits dans certaines conditions par le

D.D.T. Cependant des travaux récents effectués dans la région bordelaise tendent à montrer que le D.D.T. à 5 % ne donne que des résultats très inégaux. De même en Afrique du Nord, des appâts renfermant 0,2 % de D.D.T. n'ont pu détruire que 57 % des criquets en deux jours, alors que des préparations ne tirant que 0,02 à 0,05 % d'hexachlorocyclohexane en tuaient 62 à 96 % dans le même temps.

Le D.D.T. s'est aussi montré prometteur contre les parasites des moutons.

Beaucoup d'incertitude en ce qui concerne les acariens (notamment les Ixodes) mais les résultats seraient plus probants avec les Sarcoptes.

Abeilles

Toutes les préparations à base de D.D.T. sont dangereuses pour les abeilles et les paralysent très rapidement. Une mortalité de 100 % a été réalisée avec une pulvérisation de D.D.T. à 0,125 %. Si l'on prend la précaution de traiter les végétaux exclusivement avant la floraison on peut réduire très sensiblement les dégâts occasionnés aux apiculteurs. L'inobservation de ces mesures peut entrainer des pertes considérables qui peuvent aller jusqu'à la suppression de nombreux ruchers dans une région entière. Les exemples les plus typiques que nous connaissons sont ceux de la Grèce, qui a perdu la quasi totalité de son cheptel apiaire lorsque le D.D.T. a été pulvérisé par avion pour préserver les troupes alliées des fièvres paludéennes, et de la région de Marseille où les pulvérisations massives de D.D.T. ont rendu momentanément impossible, dans un rayon de 25 kms, toute activité apicole.

VII. — Toxicité pour les vertébrés

A. — Etude expérimentale

Poissons

On a signalé la mort d'une grande quantité de poissons et de grenouilles après emploi de D.D.T. Mais il n'est nullement certain qu'elle en soit la conséquence. Toutefois, la mort de quelques poissons dans des lieux traités au D.D.T. a souvent été observée et des expériences de laboratoire ont montré que le poisson est relativement sensible par comparaison aux autres vertébrés. Des concentrations de D.D.T. inférieures à 1 partie pour 20×10 ne sont pas dangereuses pour de nombreuses espèces aquatiques. Mais la plupart sont affectées lorsque la concentration est de 1 partie pour $2{,}5 \times 10$. L'auteur de ces expériences déclare que 1 kg par hectare est sans danger, tandis que 10 kgs par hectare sont toxiques pour presque toutes les espèces. Il est douteux que les proportions maxima de D.D.T. données plus haut soient vraiment significatives car de telles dilutions sont supérieures à la solubilité du D.D.T. dans l'eau, la toxicité dépendrait donc d'un grand nombre de facteurs. Il est clair cependant qu'il faut employer avec soin le D.D.T. dans l'eau où vivent les poissons.

Mammifères

Nous étudierons d'abord les effets du D.D.T. par les différentes portes d'entrée offertes par l'organisme : la peau, l'œil, l'appareil digestif et l'appareil respiratoire. Nous continuerons par l'étude de la toxicité sur les principaux mammifères et sur l'homme.

1°) *Action du D.D.T. par les différentes portes d'entrée de l'organisme.*

Une considération importante est que le D.D.T. a très peu d'odeur. Comme il est à peu près insoluble dans l'eau, il n'a aucun goût. Cependant, l'absorption possible de grandes quantités de D.D.T. pendant un certain temps (si par exemple il nous arrive de consommer des aliments souillés par des vaporisations) peut conduire à un empoisonnement chronique. En outre, si sa solubilité dans l'eau est très faible, le D.D.T. est soluble dans les graisses, les huiles comestibles et il peut ainsi être absorbé. Il est bon de rappeler que le D.D.T. est utilisé comme insecticide dans de nombreux cas, aussi existe-t-il de nombreuses portes d'entrée dans le corps humain.

Les plus importants tests toxicologiques sont les suivants :

a) *Effets du D.D.T. en poudre sur la peau*

Le D.D.T. en poudre (5 %) paraît être inoffensif sur la peau des animaux de laboratoire, soit qu'on l'utilise sec ou sous forme de pâte avec de l'eau. Il ne retarde pas la cicatrisation des coupures ou des brûlures.

b) *Effets des solutions sur la peau*

Un lapin fut tondu et on le recouvrit d'une sorte de manteau serré aux extrémités. Le D.D.T., en solution dans du diméthyl et dibutyl phtalate est introduit sous ce manteau. Dans ces conditions 75 % et plus de la dose de diméthyl phtalate ou dibutyl phtalate est absorbée. Comme le D.D T. est en solution à 25 ou 30 % dans l'un ou l'autre ptalate, 24 heures après les symptômes d'empoisonnement apparaissent ; les doses de D.D.T. absorbées variant de 3,9 à 9,4 cc/kg (approximativement 1 à 2,8 grs/kg). Dans d'autres expériences avec 30 % de D.D.T. en solution dans du diméthyl phtalate, on frictionna la peau du lapin chaque jour pendant 90 jours, avec la dose journalière de 150 à 1200 mgrs/kg. Les symptômes furent évidents et souvent observés après la première friction. La perte d'appétit caractéristique conduit à la cachectisation et à la mort due à une affection secondaire pendant la dernière période, Mais, chez les chiens, avec la même dose journalière aucun symptôme n'est apparu. Smith et Stohlman rapportent qu'une solution de D.D.T. dans du diméthyl phtalate passée chaque jour sur la peau pendant 12 jours provoque des symptômes nerveux à la dose moindre de 100 mgrs/kg. Cameron et Burgess constatèrent que les

phtalates n'augmentaient pas l'absorption du D.D.T. en comparaison avec les autres solvants employés (éther kérosène).

Une légère irritation cutanée fut notée.

c) *Effets sur l'œil*

Il n'est pas certain que le D.D.T. soit irritant pour l'œil. y compris la conjonctive. Des solutions colloïdales contenant jusqu'à 5 % de D.D.T. ont été déposées sur l'œil, sans aucun effet.

d) *Effets sur le système respiratoire*

Il est évident que la première chose à étudier est le danger dû aux pulvérisations et aux poudres. Les expérimentateurs ont utilisé des poudres et des aérosols contenant différents solvants, les uns purs, les autres renfermant à peu près la proportion de D D.T. utilisée dans la pratique. Les animaux d'expérience, y compris quelques singes et 2 hommes furent enfermés dans des chambres et, dans quelques cas, furent exposés chaque jour pendant quelques semaines. Les dosages initiaux furent faits. Les hommes furent examinés avec beaucoup de soin avant et après l'exposition. En plus, furent effectués : un examen physique général, l'étude des réflexes, l'analyse de l'urine et du sang. Les hommes furent aussi soumis à une suite de tests psychophysiologiques. Les changements observés furent peu importants.

Voici les conclusions des auteurs :

« En dépit de l'inhérente toxicité du D.D.T., l'usage d'une solution de D.D.T. de 1 à 5 % dans 10 % de cyclohexane et 89 ou 85 % de fréon, comme aérosol, n'offrirait aucun risque sérieux si on l'utilisait dans les conditions requises pour son emploi comme insecticide. On remarquera que le D.D.T. en solution dans des huiles voit sa toxicité augmenter et que les résultats obtenus par l'emploi d'une solution de D.D.T. dans du cyclohexane ne sont pas nécessairement comparables avec les effets produits par une solution dans de l'huile.

L'usage du D.D.T. en concentration jusqu'à 10 % dans des poudres inertes, pour saupoudrer les vêtements en vue de la destruction des poux n'offre pas de sérieux risques à cause de sa relative insolubilité et de la grosseur des grains de poudre. Une grande proportion de poudre est retenue dans les parties supérieures de l'arbre respiratoire. Le reste pénètre profondément. En dépit de sa relative insolubilité, il est bon de penser qu'une petite fraction est absorbée ».

Depuis ces conclusions, un sérieux travail de clinique et de laboratoire a été entrepris sur 3 hommes ayant été chacun pendant plusieurs mois en contact avec du D.D.T. utilisé comme insecticide sous ses différentes formes. Les résultats ont prouvé que ces 3 hommes avaient subi les effets nocifs du D.D.T.

Bien que cette étude ne traite que de l'estimation des dangers du D.D.T. en inhalation sous forme d'aérosol, poudre, brouillard, il est bon d'indiquer que l'ingestion de doses massives de D.D.T. peut causer des intoxications plus ou moins graves.

e) *Effets sur l'appareil digestif.*

Woodard, Nelson et Calvery administrèrent du D.D.T. par os dans de l'huile de blé. Les résultats ont permis de fixer les doses léthales en mgrs/kg :

Rat : 200 ;
Souris : 400 à 500 ;
Lapin : 400 et au-dessus ;
Cobaye : 250 à 600 ;
Poulet : au-dessus de 300 ;
(pas de mort chez 5 poulets à cette dose).

Les mêmes auteurs rapportent aussi l'expérience suivante : de la poudre D.D.T. fut ajoutée à la ration quotidienne de rats. Il y eut plusieurs morts après quelques jours à la dose journalière de 0,10% du poids de l'animal. Les autres rats montrèrent quelques symptômes, mais plus tard guérirent, quelques-uns vivant même une année en dépit des doses données journellement pendant cette période. Aux mêmes doses les effets sur le cobaye étaient beaucoup moindres. Les poulets étaient tués en 4 à 16 jours aux doses de 0,05 %.

Un autre groupe de savants américains trouvèrent que dans l'huile d'olive, la dose léthale moyenne pour les rats est de 150 mgrs/kg, pour les lapins de 300 mgrs/kg. Au 1/3 de ces doses environ, les animaux sont excités d'une façon anormale et peuvent présenter des tremblements légers. Des doses répétées de 50 mgrs de D.D.T. par kg dans l'huile d'olive sont léthales pour des lapins si elles sont journalières pendant 15 à 23 jours.

De nombreux toxicologues ont confronté leurs résultats. S'il y a des irrégularités dans l'absorption ou le métabolisme, elles ne sont pas connues.

2°) *Toxicité pour les animaux témoins*

Une série d'expériences a été exécutée sur des animaux traités au D.D.T. de plusieurs façons.

a) *Doses simples*

Des doses simples furent administrées à des groupes d'animaux.

(1) Par application sur la peau, la peau ayant été rasée 24 heures auparavant.

(2) Par voie stomacale.

(3) Par injection sous-cutanée et intra-musculaire.

Des précautions furent toujours prises pour éviter le léchage de la peau contaminée. Il apparut que la toxicité est indépendante, dans ces expériences, du solvant employé (éther, kérosène, diméthyl phtalate, dibutyl phtalate). Les animaux témoins ne furent pas affectés par une quantité égale de solvant sans D.D.T. Les degrés de toxicité furent les suivants :

(1) Application sur la peau (pour les 4 solvants)

Dose léhale pour

Lapins :	300 mgrs/kg
Cobayes :	1.000 mgrs/kg
Rats :	3.000 mgrs/kg

(2) Voie stomacale (solvant paraffine liquide)

Dose moyenne léthale pour

Lapins :	300 mgrs/kg
Cobayes :	400 mgrs/kg
Rats :	800 mgrs/kg

(3) Injection sous-cutanée (éther, kérosène)

Dose moyenne léthale pour

Lapins :	250 mgrs/kg
Cobayes :	900 mgrs/kg
Rats :	1.500 mgrs/kg

b) *Administration répétée de D.D.T.*

On exécute des application répétée

(1) Sur la peau

a) de solutions,
b) d'émulsions,
c) de poudres (D.D.T. seul ou avec de la prophyllite),
d) au moyen d'étoffes imprégnées.

(2) Par voie stomacale.

(3) En brouillard épais de D.D.T.

On prit dans tous les cas des précautions pour éviter le léchage de la peau et des poils contaminés.

(1) a) Dans ces différents cas, la toxicité varia nettement suivant le solvant employé, mais elle fut toujours élevée.

b) Avec les applications expérimentées (jusqu'à 350 mgrs/kg) pendant 15 jours, les émulsions essayées ne furent pas toxiques.

c) Des applications de 250 mgrs/kg de poudre sous n'importe quelle forme ne donnèrent lieu à aucun signe de toxicité.

d) Les animaux traités avec 100 mgrs/kg de D.D.T. sur étoffe ne présentèrent aucun symptôme pendant 7 jours.

(2) 4 lapins moururent après qu'une dose journalière de 50 mgrs/kg, jusqu'à concurrence de 1.000 mgrs/kg de D.D.T. à 5 % en suspension dans de la paraffine liquide leur fut administrée, 6 autres vécurent, mais donnèrent des signes d'intoxication par le D.D.T.. 10 rats se montrèrent plus résistants au même traitement, tous vécurent après avoir reçu 1.500 mgrs/kg. 4 montrèrent des signes d'intoxication assez sévères avec 1.400 mgrs/kg.

(3) La mise en contact répétée avec des brouillards épais resta sans effet.

Avec de simples doses de D.D.T., les premiers signes d'intoxication n'apparaissent généralement que dans les 12 - 24 heures. L'animal commence à devenir nerveux et sensible aux stimuli, et la faiblesse musculaire apparaît. Elle n'affecte généralement que le train postérieur. Des tremblements se produisent dans cette région et les mouvements deviennent limités et hésitants. L'anorexie abou-

tit à une rapide prostration et la mort survient habituellement dans les 24 - 48 heures. L'examen du cadavre montre une altération des organes bien que le rein et le foie ne soient atteints que modérément.

Avec des doses répétées de D.D.T., il y a prostration, anorexie et parfois diarrhée. Quand les doses sont petites, les symptômes nerveux ne se développent pas, mais avec des doses modérées les tremblements et la faiblesse peuvent être intermittents. L'autopsie révèle alors des lésions plus importantes sur le foie.

*
**

B. — Toxicité dans les conditions de l'utilisation dans un but thérapeutique

Toxicité pour les animaux domestiques

Chat

La dose toxique pour les *chats* est de 250 - 300 mgrs/kg per os. Ils paraissent être les animaux les plus susceptibles de toutes les espèces. Plusieurs cas ont été rapportés. Les doses employées paraissent avoir été trop fortes et toutes les précautions n'ont pas été prises pour empêcher le léchage.

Voici 3 observations personnelles :

Observation N° 1

Chatte de 12 mois appartenant à Madame D., à Arles, Août 1947.

Une chatte castrée, âgée de 12 mois et pesant 7 livres fut lavée avec une solution à 5 % de D.D.T. dans de l'eau et du savon ordinaire. Après son bain, la chatte s'étendit au soleil pour se sécher ; de temps en temps elle se léchait. 4 heures plus tard, les symptômes commencèrent. La tête était très rapidement secouée par un spasme des muscles du cou ; les muscles du dos et de la queue se contractaient, surtout le bout de la queue. Les membres postérieurs et, à un degré moindre, les membres antérieurs étaient le siège de tremblements. Placé sur ses pattes, l'animal eut des difficultés à marcher. A chaque pas, le membre postérieur était jeté en l'air et secoué vigoureusement. Après environ 6 pas la démarche redevint

presque normale. La chatte était capable de sauter bien qu'elle hésitat avant de s'élancer. Ces spasmes et ces tremblements revinrent toutes les fois que l'animal essayait de marcher après un moment de repos. Au repos le seul mouvement anormal observé était une contraction des oreilles. La chatte était triste et peu disposée à boire, mais elle mangeait normalement. La température était normale et aucune hyperesthésie ne fut notée. Aucun spasme ne fut occasionné par une lumière vive.

Comme il n'y avait aucune amélioration perceptible, le second jour, sa fourrure fut rincée à fond avec de l'eau chaude. Immédiatement les symptômes inquiétants du premier jour revinrent. La chatte fut placée dans un panier. Elle resta apparemment incapable de bouger pendant huit heures environ, après quoi son état s'améliora progressivement. Cependant, en essayant de marcher, tous les spasmes et tremblement du premier jour reparurent, très violents.

Le troisième jour, il y eut une amélioration générale, les spasmes diminuèrent dans leur sévérité et leur durée, mais sur le soir, immédiatement après avoir mangé quelques morceaux de viande de cheval crue, il y eut un retour des symptômes aussi sévères que le premier jour.

Des symptômes atténués persistèrent et durèrent tout le cinquième jour après quoi la chatte alla vers une guérison ininterrompue.

Observation N° 2

Chat de 18 mois appartenant à Madame B., de Lyon. Novembre 1947.

Un chat de 18 mois m'avait été présenté pour une gastrite bénigne qui avait guéri en quelques jours. Depuis lors, il avait très bien mangé et paraissait normal jusqu'au jour où sa propriétaire poudra sa fourrure avec une poudre larvicide (10 % de D.D.T. dans du talc). Le chat se lécha avec soin et but une grande quantité d'eau.

Le matin suivant l'application du D.D.T. l'animal nous fut amené. Ses pupilles étaient largement dilatées, ses yeux étaient grands ouverts et la température était de 40°. Le signe le plus significatif était un trémor général cutané et musculaire. Les muscles de la face se contractaient vigoureusement, surtout quand le chat était dérangé et qu'il était manipulé. La respiration était normale, aucune diarrhée, ni vomissement ne fut notée.

Ne connaissant encore aucun antidote, un traitement symptô-

matique fut institué : 1/2 cc de gardénal injectable fut injecté par voie intra-musculaire. Après, le calme devint effectif, les pupilles se contractaient sous une forte lumière, ce qu'elles ne faisaient pas auparavant. Le trémor musculaire diminua et l'animal s'assoupit. 75 cc de glucose à 5 % dans du sérum physiologique fut administré par voie sous-cutanée. La nuit, le chat put se tenir debout mais sans vigueur.

Le lendemain matin, la température était normale et le chat but un peu de lait et la nuit mangea du poisson. Les pupilles étaient normales et le trémor musculaire avait disparu. Le chat 2 semaines plus tard était très bien et aucun trouble ne fut noté par la suite.

Observation N° 3

Chatte de 2 ans appartenant à Madame M., à Arles, Avril 1947.

Cette chatte fut traitée pour la gâle sarcoptique avec une pommade ayant la composition suivante :

Vaseline, 45 grs.
Poudre D D.T. à 5 %, 15 grs.

Une épaisse couche de cette pommade fut appliquée sur les lésions de gâle au niveau de la tête. Quelques heures après, la chatte s'étant léchée, parut triste et alla se cacher sous un meuble où elle resta un jour et une nuit sans bouger, ni manger.

Le deuxième jour elle se traina péniblement sans présenter de troubles nerveux dans sa démarche. Après quelques pas elle vomit ce qui parut la soulager car elle redevint caressante et reprit ses habitudes.

Le troisième jour, elle commença à boire un peu de lait.

Ces symptômes inquiétants étant mis sur le compte de la pommade, l'application fut interrompue pendant quelques jours. Elle fut reprise mais très légèrement, aucun symptôme nouveau n'apparut.

Pendant toute cette période la chatte avait beaucoup maigri. A noter que la gâle avait entièrement disparu à la 2me application.

Chien

Chez le chien, en général, la symptomatologie varie suivant la dose journalière de D.D.T.. En général de hautes doses donnent en

quelques jours de violents symptômes alors que des doses plus petites ne les donnent qu'après un temps assez long.

28 chiens ont été étudiés pendant une période variant de 2 semaines à 5 mois.

Des doses journalières de 100 mgrs/kg per os produisaient des tremblements modérés. Ceux-ci disparaissaient après cessation du poison.

— L'administration quotidienne de 150 à 250 mgrs/kg de D.D.T. donna des troubles nerveux plus sévères. Les tremblements étaient intenses et semblaient atteindre tous les groupes de muscles. Les animaux marchaient avec raideur, les pattes antérieures et postérieures tendues. Les réflexes étaient exagérés. Après plusieurs semaines d'administration la disparition des tremblements fut notée, mais les autres symptômes nerveux décrits plus haut durèrent encore un ou 2 jours. Plusieurs des animaux cependant redevinrent normaux après la cessation de l'administration du poison.

— Si le D.D.T. est donné à des doses dépassant 250 mgrs/kg, les symptômes nerveux ne se développent quelquefois qu'après 3 semaines d'administration. 6 à 7 jours après la dernière dose de D.D.T. les animaux présentent des tremblements statiques et cinétiques, des mouvements très caractéristiques : à chaque pas ils lèvent leur patte à une hauteur anormale en inclinant la tête à droite et à gauche. La tonicité musculaire est augmentée, et le réflexe cutané plantaire est nettement positif. Les mêmes exagérations sont observées sur des animaux décérébellés. Le principal symptôme est l'anomalie de la démarche. Les chiens sont incapables de se diriger et ont une tendance à marcher en zig-zag. Ils sont incapables d'arrêter leur marche et se heurtent contre des objets pourtant très visibles. Après une chute ils éprouvent de la difficulté à se remettre debout. A ce stade, la tolérance au D.D.T. diminue manifestement. 40 mgrs/kg du poison qui ordinairement ne provoquent que des effets légers ou nuls, donnent les plus violents symptômes chez ces animaux. Quelquefois, ceux-ci présentent de graves lésions cornéennes probablement dues à l'incapacité de fermer les paupières. Il est évident, d'après ces observations, que ces symptômes sont dus à l'administration prolongée de D.D.T.. Leur nature clinique indique qu'une lésion cérébelleuse peut jouer un grand rôle dans leur production.

Volaille

La dose toxique pour un poulet apparaît supérieure à 300 mgrs/kg. Les poulets sont tués en 4-16 jours par l'addition de 0,05 % de D.D.T. à leur ration.

Gros mammifères

Peu d'expérimentations ont été faites sur les gros mammifères. Nelson signale l'administration de 100 à 200 mgrs/kg à de petits groupes de vaches, moutons et chevaux pendant 3 semaines. Quelques-uns perdirent l'appétit et 2 vaches eurent des tremblements au niveau du train postérieur. Aucune mort ne se produisit et l'autopsie ne révéla que de minimes lésions dues au D.D.T. On rapporte aussi un certain nombre de cas relatifs à l'utilisation du D.D.T. pour la désinsectisation du bétail sans aucun effet contraire pour les animaux. De plus le D.D.T. a été utilisé sur une grande échelle pour la destruction des insectes et des moustiques dans les granges et les étables sans aucune précaution pour empêcher les gouttes de tomber dans les auges ou sur la nourriture des animaux. Aucun symptôme n'a été observé.

Le D.D.T. est décelable dans les graisses des animaux intoxiqués ainsi que l'ont observé Woodart et Geoffrey. Passant dans les graisses on ne sera pas étonné que le D.D.T. passe dans le lait des femelles allaitant. Ce sont Telford et Guthrie qui mirent ce fait en évidence en procédant de la façon suivante : ils donnèrent à un rat femelle du lait contenant 0,1 % de D.D.T. Au bout de 6 jours, la mère manifestait une intolérance très nette visible par les tremblements nerveux qui la secouaient. Au 15me jour, les jeunes à leur tour étaient malades.

Le D.D.T. fut donné à des chèvres. La toxicité fut transmise au lait et la crème fut trouvée plus toxique que le lait écrémé.

De 20 rats blancs nourris avec du lait de ces chèvres qui avaient reçu per os de simple doses de D.D.T. (0,8 grs/kg), 11 moururent 29 à 31 heures après administration, présentant les symptômes typiques de l'intoxication du D.D.T. Le lait resta toxique encore une semaine environ.

Voici les doses toxiques pour les différents animaux :

Souris : ..	150 à 250 mgrs/kg	Poule :	1.300 mgrs/kg
Rat :	150 à 250 » »	Singe :	200 » »
Cobaye : ...	300 à 500 » »	Bœuf :	300 » »
Lapin : ..	300 à 500 » »	Cheval :	300 » »
Chat : ...	100 à 300 » »	Chèvre :	1.000 » »
Chien : ...	150 à 300 » »	Mouton :	1.000 » »

Toxicité pour l'homme

Il n'est, bien entendu, pas possible de rechercher la dose léthale pour l'homme dans les mêmes conditions qu'elle a été déterminée pour les animaux. Néanmoins, certaines expérimentations sur l'homme ont été tentées. Des hommes ont porté des vêtements imprégnés de D.D.T. à 2 %. Aucun, sans équivoque, n'a montré de signe d'intoxication. Plusieurs observateurs se sont soumis à des hautes concentrations de D.D.T. sous forme de brouillard sans aucun effet. Des ouvriers au laboratoire, au champ ou à l'usine, qui ont manipulé continuellement du D.D.T. sous toutes les formes et souvent en grande quantité ont été soumis à des examens cliniques détaillés et réguliers par des experts. Dans le cas où des précautions élémentaires ont été prises tel que le port de vêtements et de gants protecteurs lors de la manipulation de solutions concentrées et de masques lors de l'exposition à de hautes concentrations de vapeur d'eau, aucun cas d'intoxication n'en est résulté.

Citons les conclusions de Cameron et Burgess :

« D'après les investigations américaines, pour les animaux témoins, il existe une grande marge de sécurité dans l'emploi du D.D.T. comme insecticide. Nous avons toujours maintenu que, préparé avec le maximum de concentration de 0,5 % et en pulvérisation, le D.D.T. ne présente un danger quelconque pour l'homme. Une grosse négligence pourrait seule conduire à de sérieux cas. Même avec une exposition longue et continue, il serait difficile d'envisager des effets toxiques. D'un autre côté, nous sommes convaincus que des hommes manipulant du D.D.T. à haute concentration devraient prendre des précautions. La propreté est essentielle, l'usage de gants et de vêtements protecteurs opportun. Dans des brouillards concentrés, le port du masque est préconisé. Nous sommes d'accord avec d'autres savants, que les poudres D.D.T. ne présentent aucun danger d'absorption par la peau. C'est seulement avec l'emploi de solvants huileux que de tels risques pourraient vraisemblablement apparaître, et là encore il y a de grandes variations suivant le solvant employé. En outre, l'anorexie, la faiblesse musculaire et de petits tremblements avertissent de la limite des doses toxiques. Si, à ce stade, l'adminsitration de D.D.T. est arrêtée, le rétablissement complet est de règle chez les animaux. Même quand la lésion du foie est développée, une issue fatale n'est pas inévitable, car l'organe peut toujours garder une capacité de régénération si l'absorption ultérieure de D.D.T. est empêchée. La difficulté s'élève quand la dégénérescence du foie commence sans symp-

tômes prémonitoires ou quand elle est associée à des symptômes nerveux. Un degré fatal d'insuffisance hépatique peut être atteint sans avertissement. Nous avons appris à attacher de l'importance à un amaigrissement rapide dans de tels cas. Un autre facteur d'appréciation de la toxicité est le développement d'anémie et de leucocytose. Une augmentation de calcium sanguin peut aussi être suggestive malgré son inconstance, et peut être ainsi d'une grande valeur diagnostic.

Les données limitées que nous avons été capables de rassembler, avec les quelques tests américains sur des sujets humains, indiquent que dans les conditions pratiques on a raison de suspecter un danger pour la santé. Des expériences poursuivies sur la manipulation du D.D.T. à l'usine, à la campagne et à l'armée confirment ces conclusions. Et, on doit insister sur le fait qu'il existe des risques ».

Nous allons rapporter plusieurs observations relatives à des intoxications légères par le D.D.T. Elles montrent que des précautions sont nécessaires avec ce produit.

« Un homme d'une cinquantaine d'années, en bonne santé, dut un soir, dormir dans une pièce attenante à un laboratoire sur un petit lit de camp. La couverture avait été largement saupoudrée de poudre D.D.T. A environ 50 cms de sa tête se trouvait une poche de papier contenant environ 2 kgs du produit ainsi qu'une petite capsule en porcelaine contenant environ 5 grs de D.D.T. pur. Au bout d'une heure environ, son sommeil fut troublé par des vertiges, des nausées, sans obnubilation ; il se réveilla et pensa que le D.D.T. pouvait être la cause de ce malaise. Il se leva pour se rendre dans une pièce voisine, mais la marche étant presque impossible, il ne pouvait se tenir debout, titubait et fut obligé de se tenir à une étagère pour se rendre jusqu'à la porte, l'ouvrir et passer dans la pièce voisine qui avait une fenêtre ouverte ; la température était d'environ 20°. Peu à peu, les vertiges disparurent, mais l'état nauséeux persista et au bout d'une heure environ, il fut obligé de vomir à plusieurs reprises.

« Insensiblement les symptômes s'atténuèrent et il s'endormit. Le lendemain matin, les vertiges et l'incoordination avaient disparu, mais les nausées persistaient et une céphalée avait fait son apparition.

« On peut attribuer ces symptômes à la poudre D.D.T. qui avait été lancée dans l'atmosphère lors de la mise en place de la couverture qui en était saupoudrée, mais nous pensons que l'atmosphère

de cette pièce contenait des vapeurs de D.D.T. provenant de la poudre du sac et du produit pur contenu dans la capsule. Peut être y a-t-il eu sensibilité de cette personne. Cependant, on doit rapprocher ces symptômes de ceux signalés par les auteurs anglo-saxons, symptômes qui n'avaient été, jusqu'à présent, observés que chez les animaux ».

Un assistant de laboratoire qui voulait vérifier l'action locale et générale du D.D.T. sur l'organisme humain dépose une première fois sur une de ses mains, puis une seconde fois sur les deux, une solution acétonique contenant 25 grs de D.D.T. Dix jours après l'expérience, il éprouve une sensation de lourdeur au niveau des membres, aggravée de phénomènes spasmodiques. Après une amélioration de quelques jours, le malade reprend son travail, mais trois semaines plus tard, alors qu'il se croyait guéri, des douleurs lancinantes des membres l'obligèrent à garder le lit. Au bout de 6 jours les tremblements nerveux font de nouveau leur apparition accompagnés de véritables convulsions. Pendant 10 semaines, le malade dut abandonner toute activité.

Un enfant de 10 ans absorba une partie du contenu d'une bouteille renfermant une solution de D.D.T. à 5 % dans du kérosène. Il entrait rapidement dans le coma et mourait 5 heures après l'ingestion toxique.

VIII. — Lésions dues à l'action du D.D.T. chez les mammifères

L'examen des viscères des animaux recevant du D.D.T. révèle des lésions constantes uniquement sur le foie. Les plus caractéristiques sont une dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques, habituellement centro-lobulaires. L'hémosidérose des cellules de KUPFER et l'atrophie centro-lobulaire sont observées dans des cas plus graves. Aucun changement n'est à signaler dans la composition des tissus des autres organes.

L'empoisonnement au D.D.T. peut par contre augmenter la réceptivité aux néphrites.

Une inspection du cerveau et des méninges de chiens drogués au D.D.T. révèle une légère congestion et quelques pétéchies. Les ventricules paraissent normaux. L'examen microscopique ne révèle rien de particulier dans le cerveau, la moelle, les nerfs périphériques et les yeux. A tous les étages de la moelle les cellules des cornes antérieures sont normales mais quelques unes d'entre elles présentent une légère chromatolyse.

Le cervelet montre des dégâts à des degrés variés chez les animaux dont le niveau de dosage du D.D.T. a été de 150 à 200 mgrs/kgs per os : un petit nombre de cellules de PURKINJE montre un cytoplasme gonflé et hyperchromatique et des noyaux pigmentés à un degré non observé chez les animaux témoins.

Des lésions dégénératives sont observées dans le cervelet de chiens drogués per os avec 180 à 350 mgrs/kg de D.D.T. Chez plusieurs animaux ayant reçu des doses plus importantes pendant un

temps plus long, certaines cellules de Purkinje étaient pigmentées ou dégénérées, un petit nombre avait disparu. Il n'y avait aucune hyperplasie des cellules de Bergman et des couches moléculaires. Les cellules nerveuses étaient un peu moins nombreuses et beaucoup d'entre elles présentaient une chromatolyse et une vacuolisation du cytoplasme, quelques-unes même étaient sans vie.

CONCLUSIONS

Le bilan des recherches, effectuées pour mieux connaître les possibilités du D.D.T., révèle que ce corps, connu depuis plus d'un demi siècle est surtout un remarquable insecticide de contact, inodore, persistant, mais la lenteur de son action ne lui permettra pas de supplanter ni les pyréthrines, ni les rotenones pour supprimer extemporanément les insectes nocturnes importuns comme les moustiques, ni pour chasser rapidement les ectoparasites (poux, puces), du pelage des animaux domestiques, en particulier de celui des carnivores.

L'emploi massif du D.D.T. sans règles précises, présente aussi de sérieux inconvénients, car il peut faire disparaître un grand nombre d'insectes utiles, notamment les abeilles, et changer complètement l'équilibre des faunes dans une région déterminée.

Le D.D.T. n'est pas une nouvelle panacée. Les hommes croyaient tenir l'insecticide idéal, mais il a fallu promptement se rendre à l'évidence et constater que le D.D.T. est beaucoup moins actif et plus dangereux pour les hôtes que les insecticides d'origine végétale et que, même dans le nouveau groupe des insecticides synthétiques persistants, il est aujourd'hui dépassé par l'hexachloro-cyclohexane et ses dérivés soufrés.

Expérimentalement, le D.D.T. est toxique pour l'homme et nos animaux domestiques, mais à des doses souvent peu employées dans la pratique et après des temps d'administration relativement longs.

Pourtant l'homme et les animaux après de simples applications de D.D.T. subissent des phénomènes d'intoxication se traduisant

surtout par des symptômes nerveux. Il semble qu'il existerait une sensibilité de certains individus vis-à-vis du D.D.T. Elle existerait particulièrement chez le chat qui paraît très sensible à l'action de ce produit.

De plus, la grande liposolubilité du D.D.T. doit inspirer une grande prudence dans son emploi chez les femelles laitières qui en se léchant peuvent rendre leur lait dangereux pour les jeunes qu'elles nourrissent.

Vu : *le Professeur de l'Ecole Vétérinaire,* rapporteur,
BRIZARD.

Vu : *le Directeur de l'Ecole Vétérinaire,*
P. PONS.

Vu : *le Président de la Thèse,*
ROQUES

Vu : *le Doyen,*
CALVET.

N° 1156

Vu et permis d'imprimer.

Toulouse, le 22 octobre 1948.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

Pour le Recteur, le Doyen délégué,
CALVET.

BIBLIOGRAPHIE

Arlabosse. — *Le D.D.T., son emploi en médecine vétérinaire* (Thèse de doctorat vétérinaire, Toulouse 1947).

Bing R.J., Mc Namara M.C., Hopkins F.H. — *Bull. Johns. Hopkins Hosp. U.S.A.* — 308-15 mars 1946.

Brizard. — *Cours de Parasitologie.*

Buxton P.A. — *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. et Hyg.* — 38.367. — 1945.

Cameron G.R., Burgess F. — *Brit. Med. J.* 1-865. — 1945.

Campbell G.A., West T.F. — *J. Oil Col. Chem. - Assoc.*, 27.241. — 1944

Carey E.J., Downer E.M., Tosmey F.B., Haushalter E. — *Procceding of the Society for expérimental Biology and Medecine* 76-83, May 1946.

Coburn D.R., Treichler R. — *Journ. Wildlife Management*, 208-16, Jul. 1946.

Cragg J.B. — *Nature* 155-394 - 1945. *Agriculture* 42 (4)-161 - 1945.

Cristol S.J., Hayes R.A., Haller H.L. — *Ind. et Eng. Chem.* (Anal. Edn.). 17-470. — 1945.

Ditman L.P., Smith F.F., Goodhue L.D. — *J. Econ. Ent.* 38-183 - 1945. 38-173 - 1945. 38-189 - 1945.

David W.A.L. — *British Ministry of Prond'n.* Insecticid dévelopment Panel 945-236, April 27 - 1945.

Draize J.H. — Chem. Eng. News 22 - 1503.

Draize J.H., Nelson A.A., Calvery H.O. — *This Journal* 82-159 - 1944.

Draize J.H., Nelson A.A., Calvery H.O. — *J. Pharm. and Exp. Ther.* — 1944.

Fulton J.F., Dow R.S. — *Yale J. Biol. Med.* 10-89 - 1937.

Gaham J.B., Linquist A.W. — *J. Econ. Ent.* 28-223 - 1945.

Guilhon J. — *Enc. vet. Period.* 167-182 IV - 1947.

Haymaker W., Gingler A.M., Ferguson R.L. — *Am. Journ. Med. Sc.* 423-31 Oct. 1946.

Heath G.B.S., Cragg J.B. — *The Veterinary Journal* 101 (8) 180 - 1945.

Jones H.A., Mc Alister L.C., Bushland R.C., Knipling E.F. — *J. Econ. Ent.* 38-217 - 1945.

Jones H.A., Fluwe H.T., Hendricks A.B. — *J. Econ. Ent.* 38-207 - 1945.

Keller A.D., Fulton J.F. — *Am. J. Physiol.* 97-537 - 1931.

Latta R., Anderson, Rogers, La Mer. — *Agr. Research. Admin. Bur. Of Ent. and Plant quart.* — Nov. 1945.

Lauger P., Martin H., Muller P. — *Hel. Chim. Acta* 27-160 - 1944.

Lilie R.D., Smithe M.I. — *U.S. Public Health Reports* 59-979 - 1944.

Linquist A.W. et al. — *J. Econ. Ent.* 38-255 - 1945.

Madden A.H., Lindquist A.W., Knipling E.F. — *J. Econ. Ent.* 37-138 - 1944 — 38-265 - 1945.

Metcalf R.L., Kearns C.W. — *T.VuA. and dep't of Entomol. Univ. of Ill.*

Neal P.A., Dunn R.C., White W.C., Smith W.W. —*U. S. P. H. R.* — Dec. 26. - 1944.

Neal P.A., Dunn R.C., White W.C., Smith *W.W.* — *U. S. P. H. R.* — Supplément N° 177 - 1944.

Nelson A.A., Draize J.H., Woodard G., Smith R.B., Calvery H.O. — *Pub. Helalth Rep.* 59-1000-1020 - 1944.

Orb L.W., Mott L.O. — *J. Econom. Entomol.* 38-428 - 1945.

Philips E.S., Gilman A.Z. — *J. Pharm. and Exp. Thérapy.* 213-21 - 1946.

See J. — *Amer. Chem. Soc.* 67-1591 - 1945.

Smith M.L., Stohlman E.F. — *Pub. Haalth Rep.* 59-984 - 1944.

Smith M.L., Stohlman E.F. — *Pub. Health Rep.* 60-289 - 1945.

Suber E.W. — *J. Of Wildlife Management.* 183 - Jul. 1946.

Tobias J.M., Lollros J.J., Savit J. — *J. Pharm. and Exp. Thérapy* 287. Marsh 1946.

Wells R.W. — *J. Econ. Ent.* 37-136 - 1944.

Woodard G., Nelson A.A., Calvery H.O. — *J. Pharm. and Exp. Thérapy* 82-152 - 1944.

Wigglesworth V.R. — *Brit. Med. J.* 1-517 - 1945.

Zeidler *O.* — Ber. 7-481 - 1874.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 7

I. — Préparation du D.D.T. 9

II. — Propriétés physiques et chimiques 10

III. — Mode d'action du D.D.T. 13

IV. — Absorption et élimination du D.D.T. 16

V. — Formes d'emploi du D.D.T. 18

VI. — Toxicité pour les arthropodes 21

Généralités 21

Action sur les moustiques 22

Action sur les mouches domestiques 23

Aition sur les autres muscidés 23

Action sur les poux de la tête et du corps 23

Action sur les punaises de lit 24

Action sur les autres parasites 24

Action sur les abeilles 25

VII. — Toxicité pour les vertébrés 26

A. — Etude expérimentale 26

— Poissons 26

— Mammifères 26

B. — Toxicité dans les conditions de l'utilisation dans un but thérapeutique 32

— Toxicité pour les animaux domestiques 32

— Toxicité pour l'homme 37

VIII. — Lésions dues à l'action du D.D.T. chez les mammifères 40

CONCLUSIONS 43

BIBLIOGRAPHIE 45